Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen
Direktor: Prof. Dr. Frey

Die Wirkung der wasserlöslichen Vitamine auf den fluoridvergifteten Froschmuskel

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 22. Januar 1941

von

Walter Kahle
aus München-Gladbach

GÖTTINGEN 1941

BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. Stich (i. V. Prof. Dr. Gruber)
Berichterstatter: Prof. Dr. Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Januar 1941

Inhalt.

1. Einleitung.
2. Einiges über die Wirkung der zu untersuchenden Stoffe.
   a) Fluor.
   b) Die wasserlöslichen Vitamine.
3. Fragestellung.
4. Versuchsanordnung, Auswertung, verwendete Substanzen.
5. Die Versuche und deren Ergebnisse.
   a) NaF allein.
      Tabellen.
      Die Ergebnisse mit NaF allein.
   b) Vitamin B_1.
      Tabellen.
      Ergebnisse.
   c) Vitamin B_2.
      Tabellen.
      Ergebnisse.
   d) Vitamin B_6 (Nikotinsäureamid).
      Tabellen.
      Ergebnisse.
   e) Vitamin C.
      Tabellen.
      Ergebnisse.
6. Besprechung der Ergebnisse.
7. Zusammenfassung.
8. Schrifttum.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154001_0141

Einleitung.

Die große Bedeutung der wasserlöslichen Vitamine für den Kohlehydratstoffwechsel und die hauptsächlich in den letzten Jahren untersuchte Beeinflussung der fermentativen Spaltungen im intermediären Kohlehydratstoffwechsel durch Fluor rechtfertigen es wohl zu untersuchen, ob nicht der Einfluß des einen Stoffes durch den anderen abgeändert werden kann. Es ist vielleicht zunächst interessant, einiges über die Wirkung der zu untersuchenden Substanzen zu erfahren.

Einiges über die Wirkung der zu untersuchenden Substanzen.

Fluor.

Der Einfluß des Fluors auf den Froschmuskel wurde schon häufig in verschiedenster Weise untersucht. Jones[1] hängte Froschsartorien in Ringer-Laktat-Fluoridlösung und reizte sie nach ¼, 1½, 3¼ und 30 Stunden mit maximalen Induktionsschlägen in der Frequenz von 5 bis 6 pro Minute. Er fand dabei, daß die Muskeln gut erregbar blieben.

Rjabinovskaja[2] stellte an Nerv-Muskelpräparaten des Froschsartorius fest, daß eine m/50 Lösung von NaF die Kontraktionshöhe vermindert, die Reizschwelle bei direkter Reizung erhöht und eine indirekte Reizung vom Nerven aus unmöglich macht. Daß der Nerv durch NaF unerregbar wird, beschreiben 1889 schon Tappeiner[3] und Schulz[4]. Tappeiner beobachtete auch die Einwirkung des NaF auf den Muskel selbst. „In die Lösung geworfen beginnt er sofort lebhaft zu zucken und zieht sich wellenförmig zusammen. Die Zuckungen hören bald auf, der Muskel zieht sich noch stärker zusammen und wird unerregbar.“ Lähmung des Sartorius findet er in 2%iger Lösung nach 5 Minuten, in 1%iger Lösung nach 12 Minuten und in 0,02%iger Lösung nach 1½ Stunden.

Man könnte geneigt sein, die angeführten Beobachtungen darauf zurückzuführen, daß die Flußsäure dem Muskel Calcium entzieht, denn ähnliche Erscheinungen finden wir auch bei anderen calciumfällenden Lösungen. In oxalsaurem Natrium z. B. treten sofort lebhafte fibrilläre Zuckungen auf, es zeigen sich Nasen in der Muskelkurve und

schließlich kommt es zur Lähmung. Ähnliches sehen wir auch in Ca-freier Ringerlösung (Frey[5]).

Wir finden jedoch keine Kontraktur nach längerer Zeit bei einfachem Kalkentzug. Sie muß auf den Einfluß des Fluors zurückgeführt werden. Auch folgende Versuche könnten in dieser Richtung gedeutet werden.

Taucht man einen Froschsartorius in m/8 Lösung $NaBF_4$, so sieht man im Moment des Eintauchens eine Kontraktion des Muskels, die nach wenigen Sekunden in eine Kontraktur übergeht, auf die meist fibrilläre Zuckungen aufgesetzt sind. Nach einigen Minuten entwickelt sich eine zweite Kontraktur, die nach etwa 15 Minuten völlig ausgebildet ist. Die erste Kontraktur läßt sich durch $CaCl_2$ beseitigen, die zweite dagegen nicht (Boehm[6]). Sie könnte also eine spezifische Wirkung des Fluors sein, wenn wir den Einfluß des Bors unberücksichtigt lassen.

Versuche, die sich mit dem Einfluß des Fluors auf den Stoffwechsel befassen, lassen eine spezifische Fluoreinwirkung deutlicher erkennen. Görlitzer[7] spritzte der lebenden Maus Flußsäure ein und fand eine Erniedrigung des Stoffwechsels gemessen an der CO_2-Produktion. Oxalsäure verhielt sich dagegen nur gering stoffwechselhemmend und ohne Einfluß auf die CO_2-Produktion. Die Stoffwechselerniedrigung konnte er nicht durch eine Einwirkung auf den Ca-Haushalt oder durch Säurewirkung erklären. Kisch[8] kommt in seiner Arbeit ebenfalls zu dem Ergebnis, daß neben der Ca-Fällung eine spezifische Fluorwirkung vorhanden sein muß.

Von besonderem Interesse ist für uns der Einfluß des Fluors auf die intermediären Stoffwechselvorgänge beim Kohlehydratabbau. Hier finden wir einwandfrei eine spezifische Wirkung. Lipmann[9] stellte in Versuchen mit zerkleinerter Muskulatur fest, daß NaF die Milchsäurebildung stark, die Atmung in geringerem Maße hemmt. Er führte diese Erscheinung auf eine Verhinderung der hydrolytischen Aufspaltung von Phosphorsäureestern des intermediären Zuckerabbaues zurück. Auch Lohmann[10] bestätigt dies in Untersuchungen von Muskelbrei und Muskelextrakt. Er kommt zu dem Schluß, daß Fluor einmal die Desmolyse und die Dephosphorylisierung hemmt und zweitens das phosphatische Verhalten der Fermente in neue Bahnen lenkt, die Fermente also schädigt.

Weitere Arbeiten heben vor allem hervor, daß eine Aufspaltung der Phosphorglyzerinsäure und Glyzerinphosphorsäure bei Fluoridvergiftung unmöglich gemacht wird (Lehnartz[11]; Embden, G. und Th. Ickes[12]; Embden, G. und H. J. Deuticke[13]).

So wissen wir also, daß Fluor tief in die Oxydations- und Reduktionsvorgänge beim Zuckerabbau eingreift und können dadurch eine spezifische Wirkung auf die Muskelkonzentration erklären.

Im Schrifttum wurde auch schon auf die Beziehungen des Fluors zu den Vitaminen hingewiesen. So macht Phillips[14] darauf aufmerksam, daß wohl Zusammenhänge zwischen Skorbut und Fluorvergiftung bestünden. Hauck[15] konnte jedoch an Meerschweinchen keine wesentliche Beeinflussung der Vitamin-C-Speicherung durch Fluorfütterung feststellen.

Die wasserlöslichen Vitamine.

Wir wissen, daß die wasserlöslichen Vitamine durch ihre Oxydations- und Reduktionspotentiale auf den Kohlehydratstoffwechsel einwirken.

Fehlt z. B. Vitamin B_1 (Betaxin), so tritt im Blut Brenztraubensäure auf. Diese ist ein Intermediärprodukt des Kohlehydratstoffwechsels. Ferner sehen wir ein Absinken des respiratorischen Quotienten bei Vitamin B_1-Armut. Umgekehrt werden bei B_1-Zusatz die Oxydationen gesteigert. Kohlehydratzufuhr und Stoffwechselerhöhung steigern den B_1-Bedarf, Kohlehydraterniedrigung senken ihn. Nach Lohmann und Schuster ist die Pyrophosphorsäureverbindung des Vitamin B_1 das Co-Ferment der Carboxylase (Lehnartz[16] S. 171).

Auch das Vitamin B_2 (Laktoflavin) dient dem Körper zum Aufbau von Fermenten. Diese sind die gelben Oxydationsfermente. Sie können reversibel reduziert und oxydiert werden.

Das Vitamin B_6 (Nikotinsäureamid) beteiligt sich am Aufbau des Co-Fermentes, der Co-Dehydrase. Diese ist aus Nikotinsäureamid, zwei Phosphorsäuren, zwei Ribose-Molekülen und Adenin zusammengesetzt (Warburg und Christian[17]; Euler, Albers und Schlenk[18]). Daraus läßt sich das Mitwirken des B_6 bei den Vorgängen der biologischen Oxydation vermuten.

Während wir die drei vorstehenden Vitamin-B-Komplexe als Oxydationspotentiale ansehen können, indem sie reversibel O-Atome abgeben bzw. zwei H-Atome aufnehmen, haben wir im Vitamin C eine stark reduzierend wirkende Substanz vor uns (Lehnartz[16] S. 180).

Fragestellung.

Die Bedeutung des Fluors und der wasserlöslichen Vitamine für den Kohlehydratstoffwechsel legen die Frage nahe, ob es möglich ist, die Fluorwirkung durch Zusatz von Vitaminen zu beeinflussen. Die bei der Muskelkontraktion freiwerdende Energie entstammt zum Teil dem Kohlehydratstoffwechsel. Ist dieser, wie wir annehmen dürfen, an der Stelle der Glyzerinphosphorsäure gestört, so muß sich dies an den Leistungen des Muskels bemerkbar machen. An seiner Erregbarkeit (Spontanzuckungen, Lähmung), an seiner Kontraktionshöhe und

seinem Tonus (Dehnung, Kontraktur) können wir diese messen. Es besteht also die Aufgabe zunächst festzustellen, in welcher Art NaF die Muskelkontraktion beeinflußt. Dann wäre nachzusehen, ob der Fluorideffekt durch Zusatz von Vitaminen abgeändert werden kann.

Versuchsanordnung.

Die beiden Sartorien eines Frosches (Rana temporaria) wurden in demselben Stromkreis der sekundären Rolle eines Induktoriums an je einem mäßig belasteten Hebel aufgehängt und schrieben ihre Zuckungen auf den gleichen Öffnungsinduktionsschlag hin übereinander auf. Die Schließungsschläge wurden abgeblendet. In den primären Kreis wurde ein Metronom eingeschaltet, das den Strom 60 mal in der Minute schloß. Alle fünf Minuten wurden die Muskeln serienweise mit 15—20 Schlägen gereizt.

Da NaF mit dem Ca der Ringerlösung als schwerlösliches CaF ausfällt, wurden sämtliche Versuche in Calcium-freier Ringerlösung gemacht. Dadurch, daß Versuchsmuskel wie Kontrollmuskel sich in Ca-freier Ringerlösung befanden, gelang es, den Ca-Effekt für die Auswertung der Ergebnisse auszuschalten. Während der Präparation wurden die Muskeln bis zur ersten Reizserie bei 0 Minuten in normaler Ringerlösung frisch erhalten. Danach wurden sie in Calcium-freie Ringerlösung getaucht, der die zu vergleichenden Substanzen beigefügt waren. Nur während der Reizserien wurden die Muskeln aus der Flüssigkeit herausgenommen.

Die erhaltenen Kurven wurden in folgender Weise ausgewertet. Die erste und letzte Zuckungshöhe jeder Reizserie wurde in mm gemessen. Um einen Vergleich aller Kurven zu ermöglichen, wurde jeweils die erste normale Zuckung bei 0 Minuten gleich Hundert Prozent gesetzt und alle weiteren Zuckungen in Prozent der ersten ausgedrückt. Unter Ermüdung wurde der Abfall während einer Serie von Reizen verstanden, in % der jeweiligen Anfangszuckung.

Die Kontraktur wurde zu Beginn jeder Reizserie in mm gemessen und in % der Anfangszuckung angegeben.

Die verwendeten Substanzen waren: Vitamin B_1 als Betaxin in Ampullen von Bayer, Vitamin B_2 als fertige Lösung von Laktoflavin Bayer, Vitamin B_6 als eine 1%ige Lösung von Nikotinsäureamid Merck in Calcium-freier Ringerlösung und Vitamin C als Cantan in Ampullen von Bayer. NaF wurde in analysenreiner Lösung verwandt.

Die Versuche Nr. 35, 36, 37 und 38 wurden am 13. und 14. 1. 1941 gemacht, alle übrigen Versuche in der ersten Hälfte des Monats Oktober 1940.

NaF allein gegen Ca-freie Ringerlösung.

nach Min.	Hubhöhe (%)		Ermüdung in der Serie (%)		Kontraktur in % der Anfangszuckung	
Nr. 36	0,004 % NaF	Ca-fr. R.	0,004 % NaF	Ca-fr. R.	0,004 % NaF	Ca-fr. R.
0	100	100	0	0	0	0
5	103	106	0	0	0	— 3
15	75	90	0	10	— 6	— 3
30	55	58	17	10	— 6	— 3
60	45	45	58	17	— 9	— 6
90	39	33	27	6	— 12	+ 15
295	30	18	71	66	— 15	— 9
Nr. 37	0,004 % NaF	Ca-fr. R.	0,004 % NaF	Ca-fr. R.	0,004 % NaF	Ca-fr. R.
0	100	100	10	0	0	0
5	98	87	0	0	— 6	— 9
15	91	87	0	0	— 6	— 18
30	90	87	10	0	— 9	— 21
60	82	82	10	23	— 6	— 30
90	34	55	10	29	+ 12	— 42
270	9	24	33	33	— 6	— 45
Nr. 4	0,01 % NaF	Ca-fr. R.	0,01 % NaF	Ca-fr. R.	0,01 % NaF	Ca-fr. R.
0	100	100	0	0	0	0
5	102	95	0	0	— 3	+ 9
15	95	94	0	0	— 6	+ 12
30	89	93	34	72	— 3	+ 9
60	84	67	39	50	+ 72	+ 6
75	11	50	100	72	+ 99	— 3
Nr. 5	0,02 % NaF	Ca-fr. R.	0,02 % NaF	Ca-fr. R.	0,02 % NaF	Ca-fr. R.
0	100	100	0	0	0	0
5	106	112	0	0	— 12	— 21
15	100	96	0	0	— 18	— 29
35	55	62	17	17	— 21	— 39
60	9	50	56	10	+ 27	— 33
90	4	28	100	41	+ 45	— 39
Nr. 6	0,02 % NaF	Ca-fr. R.	0,02 % NaF	Ca-fr. R.	0,02 % NaF	Ca-fr. R.
0	100	100	0	0	0	0
5	98	107	0	0	— 9	— 15
15	102	104	0	10	— 21	— 27
30	60	88	0	29	— 6	— 33
60	33	69	65	29	+ 51	— 36
90	25	69	92	52	+ 81	— 33
Nr. 20	0,02 % NaF	Ca-fr. R.	0,02 % NaF	Ca-fr. R.	0,02 % NaF	Ca-fr. R.
0	100	100	0	0	0	0
5	103	100	0	0	— 9	— 18
15	100	100	0	0	— 18	— 30
30	70	73	23	17	— 27	— 39
60	24	60	50	17	— 21	— 42
90	9	49	33	10	— 15	— 48

Die Ergebnisse mit NaF allein.

Die Konzentration von 0,004 % NaF läßt keine Beeinflussung der Hubhöhe und des Ermüdungskoeffizienten erkennen. Wohl entwickelt sich nach 60 Minuten in dem vergifteten Muskel eine Kontraktur, während der andere Muskel erschlafft. Die Betrachtung der Kontraktur läßt in allen Fällen in den ersten Minuten eine Dehnung des Muskels erkennen. Wir finden Werte, die weit unter 0 liegen. Um festzustellen, ob sich eine Kontraktur entwickelt oder nicht, ist wichtig, ob durch die zugefügten Substanzen die Dehnung an einer Stelle halt macht und sich der Muskel wieder zu verkürzen beginnt, oder ob der Muskel sich langsam weiter dehnt. So kommt es, daß trotzdem die letzten Werte wie z. B. bei Versuch Nr. 20 unter 0 liegen eine Kontraktur festzustellen ist.

Auch 0,01 % NaF zeigt in der ersten Stunde keinen Einfluß auf die Hubhöhe. Der Ermüdungskoeffizient wird dagegen nach 45 Minuten größer. Eine Kontraktur entwickelt sich ebenfalls nach 45 Minuten.

0,02 % NaF zeigt nach 30 Minuten eine deutliche Erniedrigung der Hubhöhe, Vergrößerung des Ermüdungskoeffizienten und starke Kontraktur. Bei Nr. 20 ist eine Vergrößerung des Ermüdungskoeffizienten und die Kontraktur weniger deutlich, aber vorhanden.

Da eine 0,02 %ige NaF Lösung regelmäßig nach einer halben Stunde einen deutlichen Effekt zeigte, und da man wohl annehmen darf, daß in dieser Zeit auch die zugesetzten Vitamine durch die Zellmembranen des dünnen Froschsartorius hindurchdiffundieren, wurde diese Konzentration bei allen weiteren Versuchen verwandt.

Betaxin (0,2/50).

nach Min.	Hubhöhe (%)		Ermüdung in der Serie (%)		Kontraktur in % der Anfangszuckung	
Nr. 7	0,02% NaF + B_1	0,02% NaF	0,02% NaF + B_1	0,02% NaF	0,02% NaF + B_1	0,02% NaF
0	100	100	0	0	0	0
5	106	117	0	0	— 3	— 3
15	87	113	10	10	— 4	0
30	62	47	0	10	— 5	+ 32
50	47	34	0	23	0	+ 42
75	33	17	0	23	— 13	+ 46
Nr. 8						
0	100	100	17	0	0	0
5	76	92	0	0	+ 1	— 2
15	62	78	17	33	+ 2	— 3
30	37	63	0	38	+ 1	— 4
50	26	24	85	87	+ 3	— 2
75	17	14	82	86	+ 6	— 1
Nr. 9						
0	100	100	0	0	0	0
5	74	84	0	17	— 17	— 16
15	71	75	10	33	— 14	— 19
30	62	46	45	62	— 18	— 22
50	17	12	77	58	— 7	— 16
75	14	11	93	91	+ 3	— 10
Nr. 25						
0	100	100	0	0	0	0
5	100	100	23	0	— 4	— 3
15	104	129	50	41	— 3	— 15
30	57	80	69	41	0	— 15
50	19	27	69	45	+ 16	— 4
75	11	22	100	77	+ 26	— 1
Nr. 27						
0	100	100	0	0	0	0
5	114	100	0	0	0	0
15	114	86	0	0	— 2	— 1
30	75	25	17	50	— 1	— 1
50	44	0	50		— 2	— 2
Nr. 28						
0	100	100	0	0	0	0
5	104	102	0	0	+ 1	— 12
15			17	0	— 4	— 15
30	93	85	17	23	— 2	— 16
50	66	62	29	23	+ 2	— 15
75	59	56	23	10	+ 8	— 10

Die Ergebnisse der Versuche mit Betaxin.

Die Hubhöhe scheint bei Nr. 7, 9, 27 nach 30 Minuten auf Betaxin-Zusatz etwas besser zu sein. Bei Nr. 8 und 26 ist es umgekehrt. Bei Nr. 28 sind die Unterschiede nur gering.

Die Ermüdungskoeffizienten sind bei Nr. 7 und 8 etwas kleiner, bei Nr. 9, 26 und 27 größer, bei Nr. 28 ungefähr gleich.

Die Kontrakturen lassen ebenfalls keine eindeutige Betaxinwirkung erkennen. Bei Nr. 8, 9, 26 und 28 scheint die Erschlaffung zu Anfang vermindert, bei Nr. 7 ist es umgekehrt und die Kontraktur schwächer. Bei Nr. 27 finden wir keinen Unterschied.

Aus den angeführten Versuchen läßt sich keinerlei Beeinflussung des NaF-vergifteten Muskels durch Betaxin herauslesen.

Laktoflavin.

nach Min.	Hubhöhe (%)		Ermüdung in der Serie (%)		Kontraktur in % der Anfangszuckung	
Nr. 13	0,02% NaF + Laktoflavin 0,2/50	0,02 % NaF	0,02% NaF + Laktoflavin 0,2/50	0,02 % NaF	0,02 % NaF + Laktoflavin 0,2/50	0,02 % NaF
0	100	100	0	0	0	0
5	100	97	0	0	— 2	— 4
15	78	84	23	33	— 3	— 7
30	4	31	100	75	— 5	— 9
Nr. 14						
0	100	100	0	0	0	0
5	108	96	10	0	— 2	— 2
15	89	84	0	10	— 5	— 6
30	66	54	17	10	— 6	— 4
60	31	35	41	17	— 1	+ 1
90	20	17	80	52	+ 3	+ 1
Nr. 16						
0	100	100	0	0	0	0
5	109	100	0	0	— 3	— 2
15	109	92	0	29	— 5	— 4
30	109	70	55	60	— 5	— 5
60	61	36	55	78	— 5	— 5
90	50	28	74	100	— 4	— 4
Nr. 17						
0	100	100	0	0	0	0
5	110	104	0	0	— 6	— 1
15	150	93	0	10	— 7	— 2
30	93	82	17	10	— 8	— 2
60	32	54	50	17	— 7	— 2
90	13	44	75	10	— 5	0
Nr. 18						
0	100	100	0	0	0	0
5	115	106	0	0	— 1	— 2
15	115	110	0	0	— 3	— 4
30	104	106	10	0	— 4	— 6
60	37	58	56	50	+ 5	0
90	11	32	91	91	+ 13	+ 7
Nr. 15						
0	100	100	0	0	0	0
5	120	108	10	0	— 3	— 1
15	143	170	38	50	— 5	— 2
30	102	79	38	66	— 5	+ 6
60	27	22	41	91	+ 16	+ 29
90	16	10	23	100	+ 19	+ 32

Die Ergebnisse der Versuche mit Laktoflavin.

Die Hubhöhe scheint bei den in Laktoflavin-Lösung getauchten Muskeln bei Nr. 16 und 15 größer, bei Nr. 14 gleich, bei Nr. 13, 17 und 18 kleiner zu sein.

Der Ermüdungskoeffizient scheint bei Nr. 17, 14 und 13 größer, bei Nr. 18 gleich, bei Nr. 15 und 16 kleiner zu sein.

Die Kontraktur scheint in den Versuchen Nr. 13, 14 und 18 etwas größer, in Nr. 16 und 17 gleich, in Nr. 15 kleiner zu sein.

Es läßt sich aus den Kurven keine eindeutige Wirkung des Laktoflavins herauslesen.

Nikotinsäureamid (0,1 %).

nach Min.	Hubhöhe (%)		Ermüdung in der Serie (%)		Kontraktur in % der Anfangszuckung	
Nr. 19	0,02% NaF + N.A. 1,5/50	0,02 % NaF	0,02% NaF + N.A. 1,5/50	0,02 % NaF	0,02% NaF + N.A. 1,5/50	0,02 % NaF
0	100	100	0	0	0	0
5	149	123	38	23	— 3	+ 1
15	118	121	41	48	— 3	0
30	40	51	55	78	+ 30	+ 26
60	4	1	50	100	+ 42	+ 45
90	0	0				
Nr. 21	N. A. 1,0/50		N. A. 1,0/50		N. A. 1,0/50	
0	100	100	0	0	0	0
5			0	0	— 3	— 3
15			17	17	— 6	— 3
30	108	90	29	50	+ 18	+ 8
60	56	32	50	55	+ 25	+ 12
90	28	11				
Nr. 22	N. A. 1,0/50		N. A. 1,0/50		N. A. 1,0/50	
0	100	100	0	0	0	0
5	100	95	0	0	— 3	+ 1
15	102	95	17	10	— 9	— 1
30	80	82	23	17	— 13	— 4
60	5	36	0	10	— 3	— 3
90	13	39	23	23	— 1	+ 1
Nr. 23	N. A. 1,0/50		N. A. 1,0/50		N. A. 1,0/50	
0	100	100	0	0	0	0
5	100	104	0	0	— 6	— 1
15	94	104	23	0	— 10	— 2
30	72	89	23	17	— 13	— 2
60	3	25	100	29	— 4	+ 6
90	0	0				
Nr. 24	N. A. 1,0/50		N. A. 1,0/50		N. A. 1,0/50	
0	100	100	0	0	0	0
5	106	113	0	0	— 3	— 4
15	97	110	0	0	— 7	— 7
30	51	23	50	0	— 8	— 13
60	0	13	100	50	+ 10	— 11
90	0	0				
Nr. 25	N. A. 0,2/50		N. A. 0,2/50		N. A. 0,2/50	
0	100	100	0	0	0	0
5	103	118	0	0	0	0
15	112	124	0	0	0	— 2
30	107	118	0	17	— 1	— 2
60	59	30	17	0	— 1	— 1
90	63	59	29	29	— 1	+ 2

Die Ergebnisse der Versuche mit Nikotinsäureamid.

Auf die Hubhöhe hat Nikotinsäureamid-Zusatz wohl keinen großen Einfluß, denn sie ist in Nr. 21 und 25 größer, in Nr. 19, 22, 23 und 24 dagegen kleiner. Dasselbe gilt vom Ermüdungskoeffizienten, der in Nr. 23 und 24 größer, in Nr. 22 und 25 gleich und in Nr. 19 und 21 kleiner ist als bei dem verglichenen Muskel.

Auch die Kontraktur zeigt keine einheitlichen Unterschiede. In Nr. 21, 22 und 24 ist sie größer, in Nr. 19 und 23 gleich, in Nr. 25 kleiner.

Es ist nicht möglich, aus diesen Ergebnissen einen Einfluß des Nikotinsäureamids auf den fluoridvergifteten Muskel zu erkennen.

Cantan (0,2/50).

nach Min.	Hubhöhe (%)		Ermüdung in der Serie (%)		Kontraktur in % der Anfangszuckung	
Nr. 10	0,02% NaF + C	0,02 % NaF	0,02% NaF + C	0,02 % NaF	0,02% NaF + C	0,02 % NaF
0	100	100	0	0	0	0
5	95	88	10	0	— 2	— 6
15	20	8	17	0	— 3	— 9
30	0	0			— 3	— 10
Nr. 11						
0	100	100	0	0	0	0
5	90	94	0	0	— 1	— 5
15	62	64	23	0	— 4	— 9
30	28	9	50	33	— 6	— 13
60	0	0			— 3	— 16
Nr. 12						
0	100	100	0	0	0	0
5	100	100	0	0	— 3	— 6
15	87	100	10	17	— 8	— 11
30	75	81	23	23	— 10	— 13
60	27	42	41	17	+ 5	— 2
90	13	28	48	17	+ 9	0
Nr. 29						
0	100	100	10	29	0	0
5	102	87	29	29	+ 1	0
15	60	49	41	33	+ 8	+ 3
30	5	11	0	0	+ 45	+ 28
60	0	0			+ 57	+ 52
Nr. 35						
0	100	100	0	0	0	0
5	93	97	0	0	— 2	— 5
15	63	56	0	0	— 3	— 5
30	28	31	45	75	+ 6	+ 4
60	0	0			+ 14	+ 13
Nr. 38						
0	100	100	0	0	0	0
5	108	111	17	0	— 2	— 3
15	61	76	10	10	— 4	— 4
30	48	78	60	41	— 3	+ 1
60	13	36	100	45	+ 6	+ 19
90	0	0			+ 8	+ 22

Die Ergebnisse der Versuche mit Cantan.

Aus den Tabellen läßt sich folgendes herauslesen. Bei Cantan-Zusatz ist die Hubhöhe in Nr. 10 und 11 größer, in Nr. 35 gleich, in Nr. 12, 29 und 38 kleiner als bei dem verglichenen Muskel.

Der Ermüdungskoeffizient ist in Nr. 10, 11, 12, 29 und 38 größer, in Nr. 35 gleich.

Die Kontraktur ist in Nr. 10, 11, 29 und 12 größer, in Nr. 35 gleich, in Nr. 38 kleiner.

Der Ermüdungskoeffizient ist also in fünf Fällen größer und in einem Falle ungefähr gleich den verglichenen Muskeln. Jedoch sind die Unterschiede sehr gering, sodaß man wohl kaum besonders bei Berücksichtigung der Streuung, einen Schluß auf weitere Schädigung des Muskels durch Cantan ziehen darf.

Die Kontraktur ist in 4 Fällen größer, in einem gleich und in einem kleiner. Auch daraus läßt sich wohl kaum auf eine Schädigung durch Cantan schließen.

Aus den Ergebnissen der Hubhöhe ist erst recht nichts zu ersehen.

Mit Sicherheit können wir also auch aus diesen Versuchen nicht ersehen, ob Cantan den mit Fluorid vergifteten Muskel beeinflußt oder nicht.

Besprechung der Ergebnisse.

Aus den angeführten Versuchen geht deutlich hervor, daß Fluor eine spezifische Wirkung auf den Froschmuskel ausübt. Der fluoridvergiftete Muskel kontrahiert sich auf einen Reiz hin nach einiger Zeit nicht mehr so stark wie der Kontrollmuskel in Ca-freier Ringerlösung, er ermüdet rascher in der Reizserie und zeigt eine Kontraktur. Diese Erscheinungen lassen sich durch die Wirkung des Fluors auf die intermediären Stoffwechselvorgänge etwa folgendermaßen erklären: Wir nehmen an, daß die Muskelkontraktion einer kolloidalen Zustandsänderung seiner Eiweißmoleküle gleichzusetzen ist, die durch eine explosionsartig zu Beginn der Muskelzuckung freiwerdende Kontraktionssubstanz hervorgerufen wird. Der Umbau dieser Kontraktionssubstanz in eine für die nächste Muskelzuckung bereitzustellende Betriebssubstanz steht im innigsten Zusammenhang mit dem intermediären Kohlehydratstoffwechsel. Die in den ersten Minuten bei allen Kurven auftretende Vergrößerung der Hubhöhe können wir so entstanden denken, daß die Kontraktionssubstanz, die normaler Weise schon zu Beginn der Zuckung wieder zur Betriebssubstanz resynthetisiert wird, nicht schnell genug verschwindet, sodaß die sekundären Vorgänge der Formveränderung mehr Zeit finden sich der jetzt länger vorhandenen Kontraktionssubstanz anzugleichen. Sie ist also das Zeichen einer Schädigung. Eine Kontraktur würde sich ergeben, wenn ein Teil der Kontraktionssubstanz überhaupt nicht mehr verschwindet (Frey[19]). Wie aus den eingangs erwähnten Arbeiten hervorgeht, müssen wir die festgestellten Leistungsänderungen des Muskels letzten Endes auf eine Hemmung der hydrolytischen Aufpaltung von Phosphorsäureestern durch Fluor zurückführen.

Die uns interessierende Frage, ob die wasserlöslichen Vitamine durch ihre starken Oxydations- und Reduktionspotentiale in den Hemmungsmechanismus des Fluors eingreifen oder nicht, kann wohl folgendermaßen beantwortet werden: Bei den Vitaminen B sehen wir keine Ergebnisse, die eindeutig in einer Richtung die Leistungen des Muskels abändern. Sämtliche Werte streuen um einen Mittelwert, der der NaF-Wirkung gleichzusetzen ist. Es ist also nicht möglich, einen Einfluß der Vitamine B mit den angewandten Methoden zu erkennen. Wenn trotzdem eine Beeinflussung des durch NaF geschädigten Kohlehydratstoffwechsels durch die Vitamine B vorhanden sein sollte, so kommt diese wenigstens bei der Muskelkontraktion in der von mir verwendeten Versuchsanordnung nicht zur Geltung.

Die Versuchsergebnisse mit Vitamin C zeigen mehr schädigende Momente als fördernde. Die Unterschiede sind jedoch gering und lassen keinen eindeutigen Schluß zu, daß Vitamin C wirklich eine zu-

sätzliche Schädigung bewirkt. Es könnte sich bei den Ergebnissen genau so gut um zufällige physiologische Streuungen handeln. Somit wäre auch vom Vitamin C zu sagen, daß sein Einfluß auf den fluoridgeschädigten Muskelstoffwechsel, wenn überhaupt vorhanden, gering ist.

Zusammenfassung.

Durch Versuche mit Froschsartorien in Ca-freier Ringerlösung wurde der Einfluß von NaF auf die Muskelkontraktion geprüft und festgestellt, daß NaF in 0,02 %iger Lösung nach 30 Minuten die Hubhöhe des Muskels erniedrigt, die Ermüdung in der Reizserie stärker werden läßt und zu einer Kontraktur führt. Diese Ergebnisse werden durch die Hemmung der hydrolytischen Spaltung von Phosphorsäureestern, besonders der Glyzerinphosphorsäure und Phosphorglyzerinsäure die im intermediären Kohlehydratstoffwechsel entstehen, erklärt. Auf eine Störung des Muskelstoffwechsels durch NaF haben die wasserlöslichen Vitamine, wie aus den Versuchen hervorgeht, weder einen fördernden noch einen hemmenden Einfluß.

Schrifttum.

1. Jones, R.N.: The physiological behaviour of frog's muscle in the presence of flouride and sulphite. (Das physiologische Verhalten des Froschmuskels in Gegenwart von Fluorid und Sulfit.) J. of Physiol. 83, 47P—49P (1935).
2. Rjabinovskaja, A. M.: Influence of sodium fluoride, sodium malcinate, glutamic acid and glyceraldehyde on muscular activity. (Die Wirkung von Natrium-Fluorid, maleinsaurem Natrium, Glutaminsäure und Glyzeraldehyd auf die Muskeltätigkeit.) C. R. Acad. Sci. URSS, N. S. 23, 958—961 (1939).
3. Tappeiner, H.: Zur Kenntnis der Wirkung des Fluornatriums. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889 Bd. 25, S. 211.
4. Schulz, H.: Untersuchungen über die Wirkung des Fluornatriums und der Flußsäure. Ebenda 1889 Bd. 25, S. 326.
5. Frey, E.: Die Muskelwirkung der erregenden Gifte. Ebenda Bd. 98, S. 48.
6. Boehm, Gundo: Notiz über analoge Wirkung von Natriumborfluorid und Natriumperchlorat auf den Skelettmuskel. Physiol. Inst., Univ. Freiburg i. Br., Biochem. Z. 209, 489—491 (1929).
7. Görlitzer, Viktor: Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Halogenwasserstoffsäuren im Tierexperiment, mit besonderer Berücksichtigung der Fluorwasserstoffsäure. (I. Interne Abt. Städt. Krankenhaus Wien.) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 165, 443—461 (1932).
8. Kisch, Bruno: Die Beeinflussung der Gewebsatmung durch Fluorid. (Chem. Abt., Physiol. Inst., Univ. Köln.) Biochem. Z. 273, 345—348 (1934).
9. Lipmann, E.: Versuche zum Mechanismus der Fluoridwirkung. Biochem. Z. 196, 3 (1928).

   Derselbe: Weitere Versuche über den Mechanismus der Fluoridhemmung und die Dissoziationskurve des Fluor-Methämoglobins. Biochem. Z. 206, 171 (1929).
10. Lohmann, K.: Über die Bildung und Aufspaltung von Phosphorsäureestern in der Muskulatur bei Gegenwart von Fluorid, Oxalat, Citrat und Arseniat. I. (Kaiser-Wilhelm-Inst. f. Biol., Berlin-Dahlem.) Biochem. Z. 222, 324—388 (1930).
11. Lehnartz, E.: Über die Einwirkung von Fluorid auf die intermediären Vorgänge bei der Glykolyse der Hefe. (Inst. f. Vegetat. Physiologie Univ. Frankfurt a. M.) Hoppe-Seylers Z. 230, 90—95 (1934).
12. Embden, Gustav und Theodor Ickes: Die Isolierung der Glyzerinphosphorsäure aus fluoridvergifteter Muskulatur. Ebenda 230, 63—68 (1934).
13. Embden, G. und H. J. Deuticke: Über die Einwirkung von Fluorid und Bromessigsäure auf die Intermediärvorgänge bei der Glykolyse in der Muskulatur. — Ebenda 230, 50—62 (1934).
14. Phillips, Paul H., F. J. Stare and C. A. Elvehjem: A study of tissue respiration and certain reducing substances in chronic fluorosis and scurvy in the guinea pig. (Untersuchung der Gewebsatmung und bestimmter Substanzen bei Fluorvergiftung und Skorbut des Meerschweinchens.) (Dep. of Agricult. Chem. Univ. of Wisconsin., Madison) J. of biol. Chem. 106, 41—61 (1934).

15. Hauck, Hazel M.: The effect of fluorine feeding on the storage of vitamin C in hart and guinea pig. (Die Einwirkung von Fluoridfütterung auf die Speicherung von Vitamin C beim Meerschweinchen.) (Dep. of Foods a. Nutrit., New York State Coll. of Home Economies, New York.) J. agrikult. Res. 49, 1041—1046 (1934).
16. Lehnartz, E.: Einführung in die chemische Physiologie. (Berlin, Julius Springer, 1940).
17. Warburg u. Christian: Biochem. Z. 275, 122, 464 (1935).
18. Euler, Albers u. Schlenk: Hoppe-Seylers Z. 237, 1 (1935).
19. Frey, Ernst: Die Förderung der Muskelzuckung durch Alkohol als Erholungshemmung. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 191, 621 (1939).
Derselbe: Die beiden Arten der Muskelnarkose. Deutsch. med. Wochenschrift 1922. Nr. 26.

Lebenslauf.

Am 29. September 1916 wurde ich, Walter Kahle, als Sohn des techn. Reichsbahn-Oberinspektors Walter Kahle und seiner Ehefrau Alwine geb. Schiffer, zu München-Gladbach geboren. Meine Eltern erzogen mich. Nach vier Grundschuljahren besuchte ich das Gymnasium zu Erkelenz, ab Untersekunda das zu Krefeld. Dort bestand ich Ostern 1935 das Abitur. Ein halbes Jahr diente ich darauf im Freiwilligen Arbeitsdienst und begann im Wintersemester 1935/36 mein Studium der Medizin in Köln. Nach zwei Semestern bestand ich dort das Vorphysikum, zog dann nach Freiburg i. B., wo ich nach dem Wintersemester 1937/38 das Physikum bestand. Ein klinisches Semester studierte ich in München, zwei weitere in Düsseldorf. In den Semesterferien famulierte ich an den Städt. Krankenanstalten zu Krefeld. Im Herbst 1939 fuhr ich zur freiwilligen Erntehilfe nach Ostpreußen.

Am 6. Oktober 1939 wurde ich zur Luftwaffe eingezogen, erhielt meine militärische Grundausbildung und wurde danach für das erste und zweite Trimester 1940 nach Göttingen zum Studium kommandiert. Am 24. September beendigte ich hier mein Staatsexamen mit dem Prädikat „gut". Darauf wurde ich wieder zur Truppe zurückberufen, erhielt meine Beförderung zum Unterarzt und bin jetzt zur Promotion beurlaubt.